

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° 652

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Karl KELLNER

Né le 14 mai 1908, à Breaza (Roumanie).

Étude sur l'élimination de la
Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS
JOUVE & C^{ie}, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Karl KELLNER

Né le 14 mai 1908, à Breaza (Roumanie).

Étude sur l'élimination de la
Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

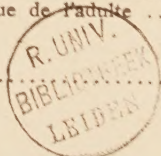
1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CARNOT.
Clinique des maladies des enfants	CLERC.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale	MARION.
Clinique propédeutique	BRINDEAU.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN.
Professeurs sans chaire	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGENT.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
DOGNON Physique.	HAZARD Pharmacologie.
FEY Urologie.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
	JOANNON ... Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique. }

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY. }

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. }

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER. }

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé
 LEDOUX-LEBARD
 WEIL-HALLÉ
 RUPPE

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Puériculture.
 Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA SŒUR

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie et de matière médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur de bien vouloir accepter la pré-
sidence de notre thèse.*

A M. LE DOCTEUR GLEY PIERRE

Professeur agrégé de Physiologie
à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rouen.

*Qui nous a suggéré le sujet de cette
thèse, faible témoignage de respec-
tueux dévouement et de profonde
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS

Directeur de l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Tours.

Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FAIX

Professeur de Clinique Obstétricale à l'Ecole
de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Tours.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Médecin des Hôpitaux.

Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUETIER

*En témoignage de notre profonde
gratitude.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE TOURS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Les auteurs allemands DOMAGK, MIETZSCH et KLARER ont démontré que la sulfamido-chrysoïdine possède la propriété de guérir l'infection streptococcique expérimentale de la souris.

Cette découverte est le premier exemple d'une substance chimio-thérapeutique douée d'une activité antimicrobienne réelle uniquement *in vivo*. Elle fût rapidement étendue à la clinique et des médecins en Allemagne, SCHREUS, GMELIN, KLEE, ROEMER, ont obtenu de brillants résultats thérapeutiques dans des cas d'infection aiguë à streptocoques, comme l'érysipèle, l'infection puerpérale, certaines angines, etc... Ces faits ont été confirmés en France par les travaux de LEVADITI et VAISMAN au point de vue expérimental et de LEMIÈRE, HUGUENIN, LABESSE, CAUSSE et de nombreux autres au point de vue clinique.

Sans avoir l'intention de faire l'énumération complète des travaux de laboratoire, ou des recherches cliniques, qui ont été déjà faits sur ce sujet, nous rappelons simplement ces données essentielles pour mettre en évidence l'intérêt qui s'attache à toutes les questions concernant ce médicament.

Pour tous les médicaments en effet, les pharma-

cologistes se sont toujours préoccupés d'étudier, non seulement leur pouvoir thérapeutique, leur toxicité, et le mécanisme de leur action, mais aussi les transformations chimiques qu'ils peuvent subir dans l'organisme avant de s'éliminer.

On sait que ce dernier genre de recherches a amené dans quelques cas, la découverte de phénomènes intéressants; pour rappeler un exemple classique, nous citerons le cas de l'acide benzoïque, qui, en se conjuguant avec du glyco-colle, donne de l'acide hippurique, forme sous laquelle il s'élimine. Or l'acide hippurique étant sensiblement moins toxique que l'acide benzoïque, l'on admet que cette conjugaison représente un processus de défense de l'organisme.

Le point particulier, dont nous nous sommes proposé l'étude dans cette thèse, est celui de savoir sous quelle forme la sulfamido-chrysoïdine est éliminée de l'organisme et nous avons pensé qu'il y avait un certain intérêt à préciser ce point, étant donné la place qu'a prise actuellement cet agent anti-streptococcique dans l'arsenal thérapeutique.

HISTORIQUE

Il peut sembler malaisé d'écrire un chapitre d'historique sur un sujet — l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine — qui, pour n'être qu'une partie de l'étude biologique de ce corps, est néanmoins nouveau, puisque, avant nous, aucun auteur ne s'en est occupé.

Nous allons voir cependant que, si l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine n'a pas encore fait l'objet d'études précises, elle a du moins donné lieu à des hypothèses.

D'un autre côté, certains auteurs avaient étudié l'élimination de corps voisins, des colorants azoïques comme le Ponceau cristallisé, l'Orangé et surtout la Chrysoïdine qui diffère de la sulfamido-chrysoïdine seulement par l'absence de la fonction sulfamide.

Il est certain que les résultats auxquels on était arrivé dans l'étude de ce dernier corps nous intéressent particulièrement, étant donné sa parenté chimique étroite avec la sulfamido-chrysoïdine. Nous y reviendrons.

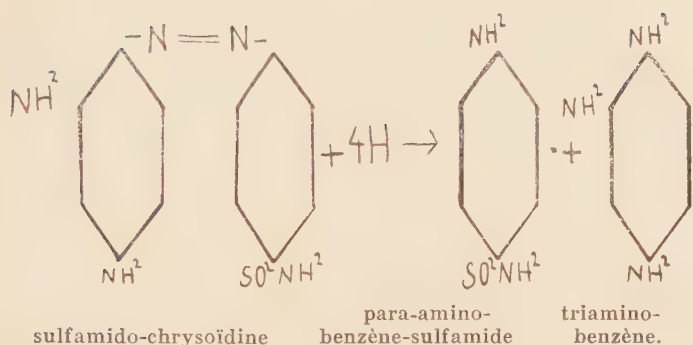
J. et J. TRÉFOUEL, F. NITTI et D. BOVET¹ ont étudié

(1) Activité du P-amino-phenyl-sulfamide sur les infections streptococciques de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.* 120, 756 (1935).

l'action sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris de divers produits résultant de la combinaison du diazoïque de la para-amino-sulfamide avec différents composés, parmi lesquels des mono-phénols et poly-phénols alcoylés ou non. Ils ont expérimenté par exemple les azoïques de la résorcine, de l'éthyl-résorcine, de la propyl-résorcine et de l'hexyl-résorcine. Tous ces corps se sont montrés doués d'un pouvoir antistreptococcique dans leurs expériences, et cette constatation les a fait supposer que ces corps seraient décomposés dans l'organisme avec mise en liberté de para-amino-phényl-sulfamide, qui est leur noyau commun à tous et qui représenterait le groupement antimicrobien actif.

« Pour que des composés aussi différents, ont-ils écrit, agissent de manière à peu près identique, n'est-ce pas parce qu'ils subissent dans l'organisme une série de modifications, dont le premier terme serait la coupure de la double liaison avec formation de P-amino-phényl-sulfamide ».

On voit donc, que ces auteurs sont partis d'une hypothèse se rapportant précisément à l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine et qui revient à supposer, que ce dernier corps subirait dans l'organisme une réduction complète, aboutissant à la formation de para-amino-phényl-sulfamide et de tri-amino-benzène, suivant la réaction suivante :



A priori, il n'est pas impossible que les choses se passent bien ainsi, car on sait que l'organisme est capable d'effectuer des réactions de réduction. Cependant, cela restait à démontrer, les auteurs cités n'ayant pas fait de recherches sur le mode d'élimination des dérivés qu'ils ont étudiés. Nous verrons plus loin, qu'une pareille décomposition n'a lieu dans l'organisme que dans certaines conditions. L'hypothèse de TRÉFOUEL, NITTI et BOVET n'est donc pas vérifiable dans tous les cas; mais elle est intéressante puisqu'elle a conduit ces auteurs à une constatation de la plus grande importance, celle de l'activité antistreptococcique de la para-amino-phényl-sulfamide.

Voyons maintenant ce que l'on savait auparavant, de l'élimination des matières colorantes.

P. SISLEY et CH. PORCHER¹ ont entrepris autrefois, des recherches sur l'élimination des colorants azoïques se rapportant à des corps plus ou moins voisins

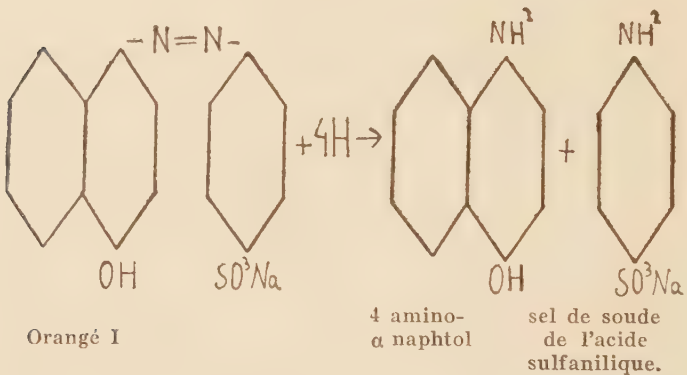
(1) P. SISLEY et Ch. PORCHER : Du sort des matières colorantes dans l'organisme animal. C. R. Ac. de Sc. 152, 1062 (1911).

de la sulfamido-chrysoïdine et nous intéressant par conséquent en particulier.

Ces expériences portant sur l'élimination de l'orangé 1, du ponceau cristallisé et de la chrysoïdine, ont donné des résultats différents, suivant la nature du colorant et suivant le mode d'introduction dans l'organisme; l'animal d'expérience étant le chien.

Dans toutes leurs expériences, guidés par l'idée, que ces colorants azoïques subissent une réduction dans l'organisme, ils ont cherché dans les urines des animaux les produits résultant de la réduction éventuelle du colorant administré.

1° Orangé 1 : La réduction de l'orangé 1 aboutit à la formation d'acide sulfanilique et de 4 amino α naphthol, suivant la réaction :



En faisant ingérer à un chien 5 gr. d'orangé 1 et en recueillant les urines dans les 48 heures suivantes, ils ont mis en évidence la présence dans l'urine de l'acide sulfanilique, en opérant de la manière suivante.

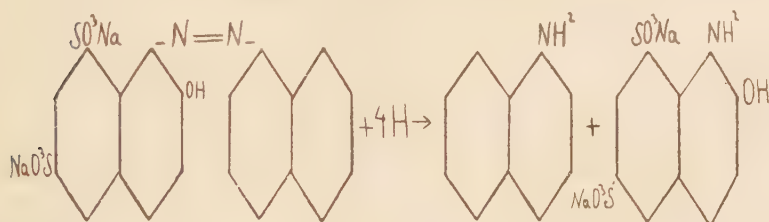
En diazotant l'urine avec du nitrite de soude et de l'acide chlorhydrique et en copulant ensuite le sel de diazonium avec le β -naphtol, ils ont obtenu une coloration orangée. Cette coloration est due à la formation d'orangé II en partant de l'acide sulfanilique, l'un des produits de coupure de l'orangé I ,

Cette expérience paraît démonstrative et semble indiquer que l'organisme décompose les colorants azoïques et que dans ce cas particulier, la réduction est complète.

Il n'en est pas ainsi lorsque la voie d'introduction du colorant est parentérale. En effet, en injectant sous la peau d'un chien 2 gr. d'orangé I, la diazotation de l'urine et la copulation du sel de diazonium avec le bêta-naphtolate de soude n'a été suivie d'aucune coloration, l'urine ne renferme pas d'acide sulfanilique.

2° Ponceau cristallisé : La réduction du ponceau cristallisé aboutit à la formation d' α -naphtylamine et de α -amino- β -naphtol-disulfonique suivant la réaction :

I. ponceau : sel de soude de l'acide naphtalène azo- 2 naphtol-6,8 disulfonique.

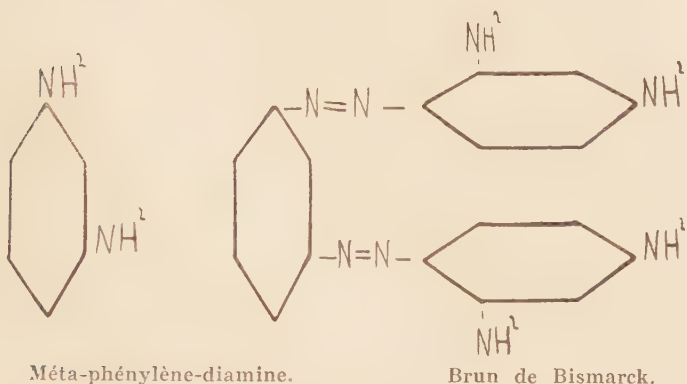


II. d- naphtylamine

II α naphtylamine

sel disodique de l'acide 1-amino -2-naphtol -6,8-disulfonique

que donne la méta-phénylène-diamine. Ce dernier corps fournit par diazotation un mélange de différents dérivés dont le principal est le benzène 1,3 bis [azo-m-phénylène-diamine] appelé Brun de Bismarck.



SISLEY et PORCHER attribuent la coloration qu'ils ont observée à un dérivé coloré analogue, résultant de la diazotation du triamino-benzène.

En observant la réduction des colorants azoïques seulement après ingestion, comme il résulte des expériences précédentes, SISLEY et PORCHER ont été amenés à penser que la réduction s'opérait uniquement dans le tube digestif et surtout sous l'influence des ferments microbiens. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont fait des expériences in vitro (1), en mettant en contact des colorants avec des cultures microbiennes.

(1) P. SISLEY et Ch. PORCHER et PANISSET : De l'action des microbes sur quelques types de matières colorantes. C. R. A. de Sc. 152 1794 (1911).

Le colorant (orangé I, II, III, IV) est mis en solution à 1 p. 1.000 dans l'eau peptonée à 2 %. En ensemencant ce milieu avec du *B. coli*, *B. typhique* et *B. proteus*, ils ont constaté la décomposition complète avec décoloration du milieu en 48 heures. Dans d'autres expériences avec le ponceau (en solution à 1 p. 000 dans l'eau peptonée à 2 %), la décomposition est complète en 5 à 6 jours avec du *B. coli*, mais non avec du *B. typhique*.

Nous avons rapporté en détail ces expériences de SISLEY et PORCHER, qui sont d'ailleurs les seules que nous avons trouvées sur ce sujet dans la littérature, car elles nous ont servi de point de départ pour les recherches que nous avons entreprises sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine et qui feront l'objet du chapitre suivant.

RECHERCHES SUR L'ELIMINATION DE LA SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

Les essais que nous avons faits pour étudier le mode d'élimination de la sulfamido-chrysoïdine ont porté d'abord sur l'animal; nous avons ensuite cherché si les constatations faites au laboratoire se retrouvent chez l'homme. Nous diviserons donc notre étude en deux parties : dans la première, nous relaterons les expériences de laboratoire et dans la seconde, nous exposerons les observations recueillies chez des sujets humains ayant reçu de la sulfamido-chrysoïdine.

1° Expérience sur l'animal.

Guidés par le travail de SISLEY et PORCHER, dont, la conclusion est, rappelons-le, que les colorants azoïques subissent dans le tube digestif une réduction complète, alors qu'introduits par la voie parentérale, ils ne paraissent pas être soumis à cette réduction, nous avons fait deux séries d'expériences.

Dans les unes, la sulfamide-chrysoïdine était introduite par injection sous-cutanée ou intra-veineuse et dans les autres, elle était absorbée par voie buccale. Les expériences réalisées par voie d'injection, nous ont révélé un fait, qui paraît avoir échappé aux auteurs cités et qu'on retrouvera ensuite dans les essais par ingestion.

A) *Expériences par voie d'injection.*

SISLEY et PORCHER, après avoir injecté à leurs animaux des solutions d'orangé I et de ponceau cristallisé ont observé dans les urines, la présence de ces colorants azoïques à l'état de nature. Recherchant ensuite les produits éventuels d'une réduction complète de ces corps, ils n'en ont pas trouvé. Il semblait donc que les azoïques traversaient l'organisme sans subir de modifications. Cette conclusion, exacte peut-être pour les corps qu'ils ont étudiés, ne l'est pas pour la sulfamido-chrysoïdine. Nous allons voir qu'après injection intra-veineuse d'une quantité connue de ce colorant, on ne retrouve pas dans les urines, la totalité de la quantité injectée.

Pour pouvoir réaliser cette expérience, il fallait d'abord avoir la possibilité de doser la sulfamido-chrysoïdine éliminée par les urines.

a) *Recherche et dosage de la sulfamido-chrysoïdine dans les urines.*

Pour séparer la sulfamido-chrysoïdine des urines, nous avons pensé mettre à profit, la solubilité éventuelle de ce corps dans certains solvants. En mettant 5 ctgr. de sulfamido-chrysoïdine dans un tube à essai, et en ajoutant 5 cc. d'un solvant déterminé et procédant ainsi à plusieurs reprises en changeant le solvant, nous avons obtenu les résultats résumés dans le tableau suivant :

Solvant	Sulfamido-chrysoïdine cristallisée.
Ether	presque insoluble.
Chloroforme	presque insoluble.
Butanol	solubilité incomplète.
Méthanol	solubilité complète.
Acétone	idem.
Pyridine	idem.

On voit par ces quelques essais que le méthanol, l'acétone et la pyridine dissolvent aisément la sulfamido-chrysoïdine. Nous avons fixé notre choix pour l'extraction du colorant, sur la pyridine; ce liquide miscible à l'eau peut-être facilement séparé ensuite par l'addition de sels minéraux.

En ajoutant de la pyridine à une solution aqueuse de sulfamido-chrysoïdine et en saturant le mélange avec du sulfate d'ammoniaque, on constate que la pyridine se sépare du mélange en entraînant le colorant et la phase aqueuse se décolore complètement.

Voici le protocole d'une expérience dans laquelle nous avons utilisé cette manière de procéder :

Un lapin reçoit par voie intra-veineuse, une injection de 20 cc. d'une solution de sulfamido-chrysoïdine à 2 1/2 p. 1000, soit 0 gr. 05 de ce corps; on le place dans la cage à urines. Ses urines sont recueillies le lendemain et leur volume mesuré; soit 75 cc. On les alcalinise par la soude, puis on ajoute de la pyridine. Après mélange, on ajoute du sulfate d'ammo-

niaque en poudre jusqu'à saturation et on laisse reposer.

Au bout de quelques heures, la pyridine s'est complètement séparée, en entraînant le colorant et la phase aqueuse est devenue incolore. On sépare la phase pyridinique au moyen d'une ampoule à décantation et on mesure son volume, soit 91 cc.

Il ne faut pas oublier que le pigment urinaire naturel, l'urochrome, est également soluble dans la pyridine; notre phase pyridinique est donc colorée non seulement par la sulfamide-chrysoïdine, mais aussi par l'urochrome. Pour séparer ce dernier, nous avons profité de son insolubilité dans l'acétone qui, par contre, dissout parfaitement la sulfamido-chrysoïdine. En ajoutant de l'acétone à notre solution pyridinique l'urochrome a été précipité et fût séparé ensuite par filtration. Cette opération a été réalisée en prélevant 5 cc. de la solution pyridinique à laquelle nous avons ajouté 15 cc. d'acétone. Nous avons comparé au colorimètre, la solution dans la pyridine et l'acétone de la sulfamido-chrysoïdine avec une solution étalon de sulfamido-chrysoïdine qui a été préparée de la manière suivante :

0 gr. 025 de sulfamido-chrysoïdine cristallisée sont dissous dans 100 cc de pyridine; 5 cc. de cette solution sont dilués ensuite avec 15 cc. d'acétone.

En comparant au colorimètre les deux solutions, nous avons constaté que l'égalité des teintes est réalisée avec une épaisseur de 10 mm. pour l'étalon et de 20,5 mm. pour l'essai. Le rapport colorimétrique

est donc de 20,5 mm. Le titre de notre solution éta-

10 mm.

lon étant de 0,00625 %, il en résulte que celui de la solution essai est $0,00625 \times 10 = 0,00305$ %. La quan-

20,5

tité de sulfamido-chrysoïdine présente dans nos 91 cc de solution pyridinique est donc de : $0,00305 \times 0,091 \times 4 = 0,011$. Nous avons multiplié par 4, la solution pyridinique étalon ayant été diluée au quart par l'acétone.

Le surlendemain les urines ont été recueillies de nouveau et traitées de la même façon, mais on ne retrouva qu'une quantité insignifiante de sulfamido-chrysoïdine en nature, la pyridine s'étant colorée d'une manière négligeable.

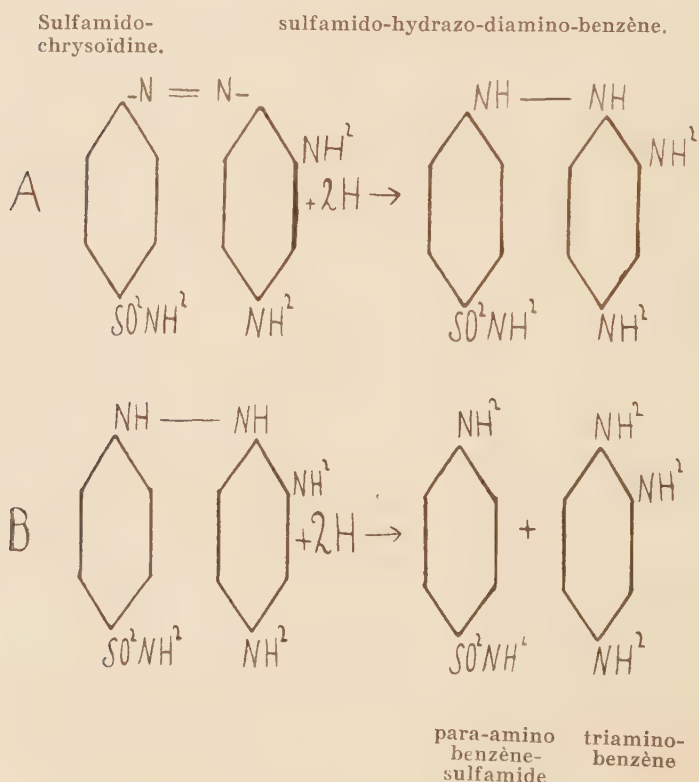
Il en résulte que nous n'avons retrouvé qu'une petite fraction de la sulfamido-chrysoïdine, soit 11 milligrammes sur les 50 mgr. injectés dans les veines, ou environ 1/5.

L'expérience nous a donc montré, qu'en dehors du tube digestif la sulfamido-chrysoïdine peut subir une décomposition dans l'organisme, observation contraire à celle de SISLEY et PORCHER; mais ces auteurs avaient négligé de rechercher dans les urines un produit de réduction partielle des colorants azoïques, qui au moins dans le cas de la sulfamido-chrysoïdine peut y être facilement décelé, comme nous allons l'exposer dans le paragraphe suivant.

b) Recherche des produits de coupure de la sulfamido-chrysoïdine.

La réduction des colorants azoïques s'effectue en réalité en deux temps. Prenons par exemple la sulfamido-chrysoïdine : dans un premier stade, il y a fixation de 2 atomes d'H et formation d'un hydrazoïque, le sulfamido-hydrazo-diamino-benzène, suivant la réaction A :

Dans un deuxième temps l'hydrazoïque fixe 2 atomes d'H à son tour et se décompose en para-amino-benzène-sulfamide et triamino-benzène suivant l'équation B :



On peut donc se demander si la sulfamido-chrysoïdine ne subit pas dans l'organisme une réduction incomplète aboutissant à la formation d'hydrazoïque, corps incolore, ce qui expliquerait le déficit notable que nous avons constaté dans l'expérience précédente.

Pour résoudre ce point, nous avons fait l'expérience suivante :

Un chien reçoit par voie intra-veineuse 20 cc. d'une solution à 2 1/2 p. 1.000 de sulfamido-chrysoïdine. Il est placé ensuite dans la cage à urines. Les urines, recueillies le lendemain, sont peu colorées. Elles ne paraissent pas contenir le colorant en nature. Les essais suivants sont pratiqués avec ces urines.

1) Pouvoir réducteur.

Ces urines réduisent fortement la liqueur de FEHLING. Cependant cette réduction n'est pas due à la présence de sucre, car, traitées par la phénylhydrazine en milieu acétique elles ne fournissent pas de phénylglucosazone. Au surplus, la sulfamido-chrysoïdine ne paraît pas avoir une action quelconque sur le métabolisme des glucides ainsi que le prouvent les données de l'expérience suivante :

Un lapin reçoit par la sonde gastrique 0 gr. 50 de sulfamido-chrysoïdine. On fait ensuite des prélèvements successifs de sang pour dosage de la glycémie et on recueille ces urines pour recherche du sucre urinaire. Les résultats sont exposés dans le tableau suivant :

Temps	Glycémie	Sucre urinaire	Observations
	initiale		Introduction par la sonde de 0 gr. 50 de Sulfamido-chrysoïdine.
0 h.	1,064	0	
1 h.	0,950	0	
2 h.	1,072	0	
4 h.	1,064	0	
6 h.	1,088	0	
8 h.	0,806	0	Le lapin est resté à jeun depuis le matin.
24 h.	1,080	0	

On voit que la glycémie est restée pratiquement la même durant l'expérience; le chiffre de 0,806 observé à la 8^e heure s'explique peut-être par le fait que l'animal était resté à jeun depuis le matin. La recherche de sucre urinaire a été constamment négative.

Il faut remarquer, que si les urines n'ont pas présenté dans cette recherche de pouvoir réducteur, malgré la présence probable d'hydrazoïque, cela tient au fait que ces urines avaient été préalablement déféquées par le réactif de PATEIN (azotate mercurique). On voit par conséquent, que le pouvoir réducteur des urines, après introduction dans l'organisme de la sulfamido-chrysoïdine, ne peut pas s'expliquer par la présence du sucre. Les hydrazoïques étant très réducteurs, c'est à eux qu'il faut rapporter cette réduction de la liqueur de Fehling.

A) *Produits de réduction complète de la sulfamido-chrysoïdine.*

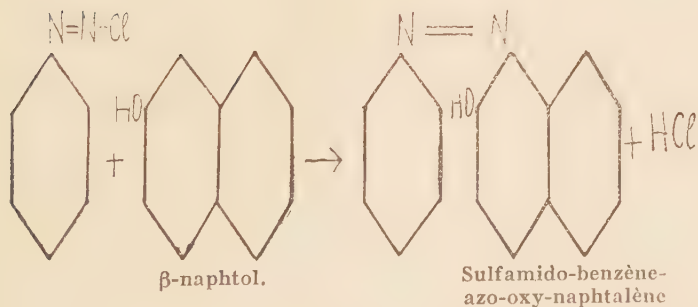
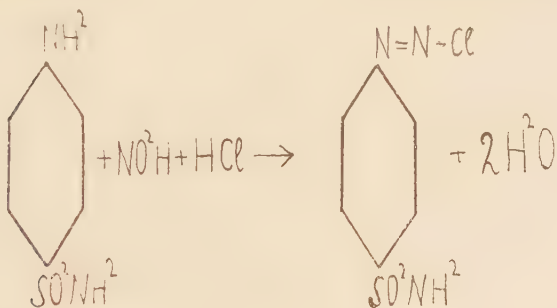
Pour chercher ces produits dont le principal est la para-amino-benzène-sulfamide, le second le tria-

mino-benzène, corps trop instable pour pouvoir persister tel que dans l'organisme, nous avons fait avec un échantillon des urines du chien en expérience l'essai suivant :

Quelques cc. d'urine sont placés dans un tube à essais et refroidis dans la glace entre 0° et 5°. On ajoute quelques cristaux de nitrite de soude et assez d'acide chlorhydrique dilué pour que la réaction soit acide. Le produit éventuel de cette diazotation est copulé avec une solution alcaline de β -naphtol. Cette réaction effectuée avec le sel de diazonium de la para-amino-benzène-sulfamide et le β -naphtol fournit un azoïque rouge, le sulfamido-benzène-azo-oxy-naphtalène suivant les réactions.

para-amino-benzène
sulfamide.

chlorure de sulfamido-
benzène-diazonium.

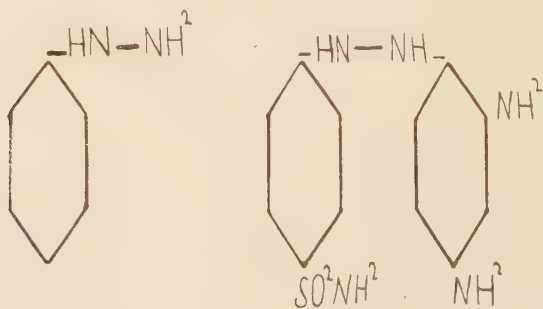


Or, la réaction effectuée avec l'urine ne nous a fourni aucune coloration; il faut donc conclure que la décomposition subie par la sulfamido-chrysoïdine dans l'organisme même, sans parler du tube digestif, est seulement partielle et ne dépasse pas le stade de l'hydrazoïque.

La même recherche a été faite le surlendemain et la diazotation est restée négative.

SISLEY et PORCHER n'ont pas mentionné la présence d'hydrazoïque dans les urines de leurs animaux; ils ne disent pas l'avoir recherché aussi bien pour l'orangé I, le ponceau et la chrysoïdine. Ce fait ne semble pas avoir été observé avant nous. La mise en évidence de ce corps, produit d'une réduction partielle offre un certain intérêt, car on peut se demander s'il ne présente pas quelque toxicité.

Les hydrazoïques sont en effet, des hydrazines substituées. L'hydrazoïque de la sulfamido-chrysoïdine, (le sulfamido-hydrazo-diamino-benzène) peut être considéré comme une phényl-hydrazine dont le noyau benzénique porte un groupement $\text{SO}^2 \text{NH}^2$, tandis que l'un des hydrogènes de la fonction hydrazine a été substitué par la métaphénylène-diamine.



phénylhydrazine.

sulfamido-hydrazo-diamino-benzène.

La phényl-hydrazine est extrêmement toxique, notamment par son action globulicide qui justifie d'ailleurs son emploi thérapeutique dans l'érythrémie (maladie de Vaquez). L'anémie expérimentale produite par la phényl-hydrazine a été étudiée récemment par M. Noël FIESSINGER¹, et depuis dans la thèse de KATCHOURA-GAUDUMEAU². Nous avons donc cherché si l'hydrazoïque de la sulfamido-chrysoïdine n'est pas doué de cette action globulicide.

Nous avons préparé extemporénalement une solution de sulfamido-hydrazo-diamino-benzène, en réduisant par une quantité d'hydrosulfite de sodium en poudre juste suffisante pour produire la décoloration, une solution de sulfamido-chrysoïdine à 2 1/2 p. 1.000. Nous avons ensuite injecté dans la veine oriculaire d'un lapin 40 cc. de cette solution, ce qui équivaut à environ à 0 gr. 10 d'hydrazoïque.

Le lendemain nous avons fait la numération globulaire et le dosage colorimétrique de l'hémoglobine. Nous avons trouvé 6, 216.000 globules rouges et 81 % d'hémoglobine, ces chiffres étant les chiffres normaux du lapin. La phénylhydrazine, provoquant une destruction considérable des globules à la dose de 1-2 centigr., il en résulte que l'hydrazoïque de la sulfamido-chrysoïdine, malgré sa parenté avec la phénylhydrazine ne paraît être doué d'aucune action nocive sur les globules.

(1) Noël FIESSINGER et C. M. LAUR : Recherches exp. sur l'intoxication par la phénylhydrazine. C. R. de Soc. fr. d'Hématologie. Séance du 3 février 1935.

(2) V. KATCHOURA-GAUDUMEAU : Etude clinique et exp. du traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine (Thèse 1935).

B) *Expériences par voie d'ingestion.*

SISLEY et PORCHER avaient constaté dans leurs expériences avec l'orangé I, le ponceau et la chrysoïdine, que ces colorants subissaient après absorption digestive, une réduction complète. Ils l'avaient attribuée aux fermentations bactériennes qui peuvent avoir lieu dans le tube digestif.

Les expériences que nous allons exposer maintenant, aboutissent à une conclusion analogue.

I. — *Expériences sur le lapin :*

Un lapin reçoit par la sonde gastrique 1 gr. de sulfamido-chrysoïdine cristallisée en suspension dans l'eau. On recueille les urines des premières 24 heures, puis celles des douze heures suivantes.

a) *Urines des premières 24 heures.*

Ces urines sont fortement colorées en rouge, ce qui indique la présence du colorant à l'état de nature. Les urines réduisent la liqueur de Fehling; elles contiennent donc vraisemblablement l'hydrazoïque de la sulfamido-chrysoïdine. La diazotation et la copulation du sel de diazonium éventuellement formé avec le β -naphtol ne donne aucune coloration, donc absence de produits de réduction complète.

b) *Urines des 12 heures suivantes.*

Elles sont encore colorées en rouge. La diazotation suivie de copulation avec le β -naphtol fournit une

légère surcoloration, ce qui indique la présence de la para-amino-benzène sulfamide, l'un des produits de dédoublement de la sulfamido-chrysoïdine. Il est donc probable que l'azoïque, après avoir séjourné 36 heures dans le tube digestif, a subi peu à peu un certain degré de réduction.

Rappelons que dans les cas d'introduction du colorant par voie parentérale, cette réaction avait constamment échoué.

II. — *Expériences sur le chien.*

Les fermentations intestinales étant plus considérables chez les carnivores, que chez les herbivores, on pouvait présumer que l'expérience chez le chien aurait un résultat plus net que chez le lapin, ce qui s'est produit en effet.

On fait avaler à un chien, un comprimé de sulfamido-chrysoïdine, soit 0 gr. 25. Les urines du lendemain sont colorées en jaune-orangé, ce qui indique la présence du colorant en nature. Elles ne réduisent pas la liqueur de Fehling. Après diazotation et copulation avec le 6-naphtol, elles donnent une coloration rouge caractéristique. La réduction d'une partie du colorant était donc complète, les urines renfermant de la para-amino-benzène-sulfamide.

Elimination du sel de soude de l'acide 4'-sulfamido-benzène-azo-2,4 diamino-benzoïque 6.

En dehors de la sulfamido-chrysoïdine, nous avons aussi fait quelques expériences avec ce dérivé voisin qui a été préparé par M. A. GIRARD et dont MM. LEVADITI et VAISMAN ont étudié l'action ¹.

Expérience :

Une chienne de 12 kg., reçoit une injection sous-cutanée de 2 cc. de solution à 5 % du produit cristallisé, soit 0 gr. 10. Le lendemain, elle a éliminé 715 cc. d'urine. Ce chiffre élevé pour un animal de ce poids indique que ce corps présente peut-être une action diurétique. Les urines sont colorées en jaune. Nous préparons alors, une solution du même azoïque contenant 0 gr. 10 dans 715 cc. d'eau distillée, c'est-à-dire la même quantité du corps que celle injectée à l'animal et dissoute dans un volume d'eau égal à celui d'urine éliminée. En comparant colorimétriquement les 2 solutions, nous constatons qu'elles ont sensiblement la même teinte. Ceci nous indique que l'azoïque a été éliminé en nature. Sans doute faut-il tenir compte du fait que l'urine est colorée par elle-même, mais dans le cas particulier, cette coloration nous a parue négligeable, en raison de la polyurie. Ces urines ne réduisent pas la liqueur de Fehling; il est probable que cet azoïque a été éliminé sans subir de réduction de l'organisme. Nous avons d'ail-

(1) LEVADITI et VAISMAN : Action curative et préventive du chlorhydrate de 4' sulfamido-2,4 diamino-azo-benzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. *Presse médicale* 25-12-35.

leurs pu nous convaincre qu'au point de vue chimique, il est plus difficilement réductible que la sulfamido-chrysoïdine.

Quand on ajoute en effet à une solution de ce dernier corps de l'hydrosulfite de sodium en poudre, la solution se décolore instantanément et complètement. En faisant la même expérience avec une solution du sel de soude de l'azoïque acide la décoloration est lente et reste partielle; ce caractère rend compte des résultats de l'expérience sur l'animal relatée ci-dessus.

II° Observations chez l'homme.

Nous avons cherché si les constatations faites chez l'animal correspondaient aux observations faites chez l'homme. Nous avons donc recueilli des urines de sujets ayant absorbé de la sulfamido-chrysoïdine et effectué les mêmes réactions que précédemment.

Parmi les nombreuses observations, que nous avons pu rassembler, nous n'exposerons que quelques unes, qui, à notre idée, représentent le cas-type du mode d'élimination urinaire de la sulfamido-chrysoïdine.

1° Un sujet adulte absorbe à 9 h. du matin, deux comprimés de sulfamido-chrysoïdine, soit 0 gr. 50. A midi, il émet des urines légèrement colorées en rouge; ces urines sont rejetées. A 16 h., soit 7 heures après ingestion, il émet des urines nettement colorées en rouge. Ces urines ne réduisent pas la liqueur de Fehling, donc absence d'hydrazoïque. Après diazotation et copulation avec le β -naphtol, on observe une légère surcoloration. Il est probable qu'une petite partie de la sulfamido-chrysoïdine a subi une réduction complète.

2° Effets de la conservation des urines.

SISLEY et PORCHER avaient observé qu'une urine

additionnée de ponceau cristallisé se décolore en fermentant, et qu'on y trouve le produit de réduction complète du ponceau. Cette décoloration serait d'origine bactérienne, car elle ne se produit pas après stérilisation préalable des urines.

Nous avons observé les effets de même ordre avec des urines de sujets humains.

En recueillant dans les premières douze heures les urines de plusieurs sujets qui avaient reçu de la sulfamido-chrysoïdine à des doses variables, allant de 2 à 12 comprimés, soit de 50 ctgr à 3 gr., on observe dans tous les cas une coloration caractéristique allant du rose pâle au rouge foncé. Nous en recueillons un échantillon de chaque urine, que nous conservons dans des flacons bouchés. Après un certain temps, qui n'excède pas 12 heures, les urines de tous les flacons sont décolorées. Nous entreprenons alors les réactions suivantes, qui donneront les mêmes résultats pour tous les échantillons.

Il n'y a pas de réduction de la liqueur de Fehling, donc pas de présence d'hydrazoïque. En diazotant, on observe après addition de nitrite de soude et d'acide chlorydrique, l'apparition d'une teinte brune très nette. Cette coloration est analogue à celle que donne la méta-phénylène-diamine diazotée de la même façon. Il est permis de l'attribuer à la formation, à partir du triamino-benzène, qui résulte de la réduction complète de la sulfamido-chrysoïdine, d'un azoïque analogue au Brun de Bismarck, obtenu par diazotation de la méta-phénylène-diamine.

En faisant ensuite la copulation avec une solution alcaline de β -naphtol, on obtient une coloration rouge très caractéristique. Cette fois, c'est le sel de diazonium de la para-amino-benzène-sulfamide qui est entré en réaction. Nous avons donc pu, dans cette expérience, mettre en évidence les deux corps résultant de la réduction complète de la sulfamido-chrysoïdine : la para-amino-benzène-sulfamide et la triamino-benzène.

3°. — Un sujet atteint de colibacillose reçoit deux comprimés de sulfamido-chrysoïdine, soit 0 gr. 50. Après douze heures, les urines émises sont colorées en rose pâle, coloration qui ne devient pas plus intense dans les heures qui suivent. Les urines ne réduisent pas la liqueur de Fehling, donc absence d'hydrazoïque. La diazotation par le nitrite de soude et l'acide chlorhydrique ne fournit aucune variation de la teinte des urines. La copulation du sel de diazonium avec le β -naphtol révèle une coloration rouge caractéristique. Il semble donc que dans ce cas particulier, la réduction de la sulfamido-chrysoïdine a été COMPLÈTE sous l'influence des fermentations bactériennes.

On voit donc, par les observations que nous venons de relater, que d'une façon générale, la sulfamido-chrysoïdine en traversant l'organisme humain, *peut subir des modifications chimiques* NOTABLES. Nous n'avons pas eu l'occasion de retrouver la réduction partielle en hydrazoïque que nous avons observée chez l'animal.

Il nous a été possible d'observer parfois l'existence d'une réaction de diazotation traduisant la réduction d'une petite fraction de l'azoïque ingéré.

Il est vraisemblable que le processus de réduction s'était produit dans l'intestin, et cela sous l'influence de fermentations bactériennes. Cette dernière éventualité peut d'ailleurs se produire dans l'urine lorsqu'elle est abandonnée sans stérilisation.

CONCLUSIONS

1) La sulfamido-chrysoïdine injectée à l'animal (chien ou lapin) par voie sous-cutanée ou intraveineuse s'élimine par les urines, en partie en nature et en partie à l'état d'hydrazoïque, soit le sulfamido-hydrazo-diamino-benzène.

2) La sulfamido-chrysoïdine ingérée par l'animal peut subir dans le tube digestif, une réduction complète aboutissant à la formation de para-amino-benzène-sulfamide et de triamino-benzène. Cette réduction ne porte que sur une fraction du corps ingéré.

3) La sulfamido-chrysoïdine ingérée par l'homme peut subir dans le tube digestif une réduction complète; le degré de cette réduction est subordonné aux fermentations intestinales.

4) La réduction incomplète de la sulfamido-chrysoïdine avec formation d'hydrazoïque observée chez l'animal, après injection parentérale, ne paraît pas se produire chez l'homme après ingestion.

Vu, Le Doyen,
G. ROUSSY.
~~G. ROUSSY.~~

Le Président de la Thèse,
TIEFFENEAU.
~~Pierre-Mouquet.~~

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

